

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**LICENCIATURA DE MÉDICO CIRUJANO**  
**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“DIFERENCIA DEL NIVEL DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES  
EMBARAZADAS CON PREECLAMPSIA Y PACIENTES EMBARAZADAS  
NORMOTENSAS DERECHOHABIENTES AL HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA No 221 IMSS, DE DICIEMBRE DE 2011 – JULIO DE 2013”**

**TESIS**  
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**  
**PRESENTA**  
**M.P.S.S. MARÍA ANTONIA BERNAL ÁVILA**

**DIRECTOR DE TESIS**  
**M.C. JESÚS DUARTE MOTE**

**ASESORA DE TESIS**  
**D. EN I. MARÍA DEL SOCORRO ROMERO FIGUEROA.**

**REVISORES DE TESIS**  
**M. EN ED. MIGUEL FERNÁNDEZ LÓPEZ**  
**E. EN G. O. FIDEL MARTÍNEZ PINAL**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2013**

**“DIFERENCIA DEL NIVEL DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES  
EMBARAZADAS CON PREECLAMPSIA Y PACIENTES EMBARAZADAS  
NORMOTENSAS DERECHOHABIENTES AL HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA No 221 IMSS, DE DICIEMBRE DE 2011 – JULIO DE 2013”**

## DEDICATORIAS

Primero le agradezco infinitamente a Dios por haberme dado esta maravillosa vocación y ponerme en este camino; le agradezco también por mi familia; mis amigos, compañeros, colegas y maestros que he encontrado en el camino que me han ayudado a forjar mi carácter y criterio, y lo más importante que me enseñaron a apreciar la vida y mi carrera.

A mi padre, Francisco; quien es mi héroe, mi inspiración desde siempre a quien especialmente le dedico mi carrera y que se que este donde este esta orgulloso de mi, y me cuida, además de ayudarme a ser mejor persona cada día. TE AMO PAPA.

A mi madre, Juana Eva; no he conocido mujer más fuerte, mi más grande apoyo, gracias a ella soy lo que soy; gracias a su invaluable apoyo día a día, a sus consejos, pero sobre todo y lo más importante a su enorme amor y comprensión. TE AMO MAMA.

A mis hermanos, Lalo y Monse, por ser aparte mis amigos, darme siempre su apoyo, su cariño y sus consejos, los amo.

A mi abuelita, Emilia, mi tía Sofía y mi primo Pepe parte importante de mi familia, gracias por su apoyo y cariño.

Gracias a la D. en I. María del Socorro Romero Figueroa por su enorme aporte de conocimientos y experiencia; apoyo y orientación en la realización de este proyecto, además de su amistad. Al Dr Jesús Duarte, por su gran apoyo y aporte de conocimientos en la realización de este trabajo. GRACIAS.

A mis compañeros que durante el caminar de esta bella carrera han sido mis amigos y hermanos, compartiendo lo bueno y malo, ayudándonos a crecer y convertirnos en excelentes médicos.

A mi novio, Omar, que además de ser una excelente persona ha sido un apoyo muy importante profesionalmente del cual he aprendido mucho, gracias por estar a mi lado, TE AMO.

## ÍNDICE

CAPÍTULO	PÁGINA
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN.....	5
I. MARCO TEÓRICO.....	7
I.1. ESTADOS HIPERTENSIVOS DURANTE EL EMBARAZO.....	7
I. 1.1. Epidemiología.....	7
I. 1.2. Clasificación.....	7
I.2. PREECLAMPSIA.....	8
I. 2.1. Clasificación.....	8
I. 2.2. Fisiopatología.....	10
I.3. ÓXIDO NÍTRICO.....	14
I. 3.1. Óxido Nítrico.....	14
I.4. ESTRÉS OXIDATIVO Y PREECLAMPSIA.....	16
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
II.1. Argumentación.....	19
II.2. Pregunta de investigación.....	20
III.JUSTIFICACIÓN.....	20
IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	21
IV.1 Hipótesis de Nulidad.....	21
V.OBJETIVOS.....	22
V.1. Objetivo general.....	22
V.2. Objetivo específico.....	22
VI. MÉTODO.....	23
VI.1. Tipo de estudio.....	23
VI.2. Diseño de estudio.....	23
VI.3 Variables.....	24
VI.3.1 Variable independiente.....	24
VI.3.2 Variable dependiente.....	24
VI.3.3 Variables de control.....	24
VI.3.4 Definición Operacional de variables.....	25

VI.4 Universo de trabajo y muestra.....	28
VI.4.1 Criterios de inclusión para grupo de pacientes normotensas.....	28
VI.4.2 Criterios de inclusión para grupo de pacientes con preclampsia	28
VI.4.3 Criterios de no inclusión para ambos grupos.....	29
VI.4.4 Criterios de eliminación.....	29
VI.5 Instrumento de Investigación.....	29
VI.5.1 Método del Proyecto.....	29
VI.6 Límite de Tiempo.....	32
VI.7 Límite de Espacio.....	33
VI.8 Manejo estadístico.....	34
VII IMPLICACIONES ÉTICAS.....	34
VIII ORGANIZACIÓN.....	35
VIII.1 Tesista.....	35
VIII.2 Directores de tesis.....	35
IX. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO.....	35
X. RESULTADOS.....	36
XI. DISCUSIOÓN.....	47
XII. SUGERENCIAS.....	50
XIII. BIBLIOGRAFÍA.....	51
XIV. ANEXOS.....	54
XIV.1 Anexo 1.....	54
XIV.2 Anexo 2.....	55

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Los trastornos hipertensivos del embarazo son una de las complicaciones con mayor repercusión en la salud materna. Siendo de las primeras causas de mortalidad en la mujer embarazada tanto en países desarrollados como en desarrollo. El aumento de los factores prooxidantes, la disminución de los antioxidantes endógenos y la formación de radicales libres, lleva a lo que conocemos como estrés oxidativo que de acuerdo a múltiples estudios es la teoría más aceptada de la fisiopatología de la preeclampsia.

**OBJETIVO:** El objetivo fue conocer la diferencia que existe de grado de nivel de estrés oxidativo en pacientes embarazadas normotensas y pacientes embarazadas con preeclampsia derechohabientes al hospital de Ginecología-Obstetricia 221 IMSS.

**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio transversal, comparativo y retrospectivo, se aplicó cuestionario a 72 pacientes embarazadas, divididas en dos grupos 43 controles, pacientes embarazadas normotensas; y 29 casos, pacientes embarazadas con preeclampsia derechohabientes al hospital de Ginecología-Obstetricia 221 IMSS, de diciembre de 2011 a julio de 2013.

**RESULTADOS:** Las 72 pacientes estudiadas divididas en dos grupos 43 embarazadas normotensas y 29 embarazadas preeclámpicas, con un promedio de edad de  $24.9 \pm 5.11$  años y promedio con edad gestacional de  $38.6 \pm 1.8$  semanas de gestación, en su mayoría primigestas. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en valores de variables tales como enzimas hepáticas (TGO y TGP), proteínas totales, albumina, hematocrito y hemoglobina. Se determinaron enzimas antioxidantes, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, pero si la existencia de grado del nivel de estrés oxidativo que aunado a otros factores influyen en la presencia de la preeclampsia.

CONCLUSIONES: Las pacientes embarazadas con cifras tensionales altas, persistentes, con manifestaciones clínicas y con resultados de laboratorio alterados que conjuntan todo para diagnosticar preeclampsia; en varios estudios incluyendo este, arrojan que hay un desequilibrio entre agentes prooxidantes y antioxidantes, resultando esto en estrés oxidativo que desencadena una serie de sucesos y cambios principalmente endoteliales que dan por resultado las manifestaciones clínicas de la preeclampsia, y en su defecto en caso de no actuar se puede presentar la eclampsia y Síndrome de Hellp.

PALABRAS CLAVE: Eclampsia, preeclampsia, radicales libres, estrés oxidativo, enzimas antioxidantes.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Hypertensive disorders of pregnancy are a complication with the greatest impact on maternal health. Being of the leading causes of death in pregnant women in both developed and developing countries. Increased prooxidant factors, decreased endogenous antioxidants and free radical formation, leading to what is known as oxidative stress according to multiple studies is the most accepted theory of the pathophysiology of preeclampsia.

**OBJECTIVE:** The objective was to know the difference of degree of oxidative stress level in normotensive pregnant patients and pregnant patients with preeclampsia entitled to hospital IMSS Obstetrics-Gynecology 221.

**MATERIAL AND METHODS:** We performed a cross-sectional survey, comparative and retrospective questionnaire was applied to 72 pregnant patients, divided into two groups, 43 controls, normotensive pregnant patients, and 29 patients, pregnant patients with preeclampsia entitled to hospital IMSS Obstetrics-Gynecology 221 , December 2011 to July 2013.

**RESULTS:** The 72 patients divided into two groups studied 43 normotensive pregnant women and 29 preeclamptic, with an average age of  $24.9 \pm 5.11$  years and mean gestational age of  $38.6 \pm 1.8$  weeks of gestation, mostly primiparous. Statistically significant difference was found in values of variables such as liver enzymes (TGO and TGP), total protein, albumin, hematocrit and hemoglobin. Antioxidant enzymes were determined, there was no statistically significant difference between the two groups, but if the existence of degree of oxidative stress level together with other factors influencing the presence of preeclampsia.

**CONCLUSIONS:** Pregnant patients with high blood pressure, persistent, with clinical and laboratory findings that conjoined altered everything to diagnose preeclampsia in several studies including this one, throw an imbalance between pro-oxidant and antioxidant agents, resulting in oxidative stress triggers a series of events and changes



endothelial mainly result in the clinical manifestations of preeclampsia, and in default for failure to act may occur eclampsia and HELLP syndrome.

KEYWORDS: Eclampsia, preeclampsia, free radicals, oxidative stress, antioxidant enzymes.

## INTRODUCCIÓN

El embarazo puede inducir hipertensión en mujeres normotensas o agravarla en mujeres ya de por sí hipertensas; por este motivo la preeclampsia constituye una patología frecuente durante la gestación, es causa principal del aumento de la morbilidad y la mortalidad materna y perinatal. Se considera que la hipertensión durante el embarazo complica al menos 5% de todas las gestaciones.

La prevalencia de la preeclampsia es de 2-7% en la mujer nulípara. En las gestaciones múltiples es mayor. El riesgo de recidiva es mayor tras una gestación única que tras una gestación gemelar.

La etiología de la preeclampsia permanece desconocida. Se cree que el organismo materno se adapta mal a embarazo debido a una combinación de factores genéticos, inmunológicos y ambientales. La defectuosa invasión trofoblástica de las arteriolas espirales provoca la hipoxia en la placenta con el lanzamiento de factores que determinan la disfunción endotelial con aumento de la resistencia vascular.

El estrés oxidativo es otro de los trastornos fisiopatológicos descrito en la actualidad siendo una de las teorías más importantes dentro de la patogenia de la preeclampsia. Los radicales libres de oxígeno se producen en todo proceso metabólico normal y sus niveles se incrementan de acuerdo con el aumento de actividad durante el embarazo. Se ha asociado a la preeclampsia con un incremento de los marcadores bioquímicos del proceso oxidativo, junto con la disminución de agentes antioxidantes, lo que se conoce como estrés oxidativo.

Se han realizado una serie de estudios que buscan comprobar la diferencia de grado de nivel de estrés oxidativo en mujeres con embarazo normal y mujeres con preeclampsia, determinado agentes antioxidantes y otros que reflejen aumento en especies reactivas de oxígeno en suero materno y fetal; al igual que en tejido placentario, en algunos de los cuales sí se han encontrado diferencias en ambos grupos significativas apoyando así las diferentes teorías; sin embargo en otros estudios, incluyendo este, no se encontraron diferencias significativas en la determinación de

agentes antioxidantes, pero si la presencia de cierto grado de estrés oxidativo en ambos grupos que ayudan a predecir en cierta manera la progresión y evolución de la preeclampsia; de igual manera se muestra la importancia que se debe de dar a ciertos factores de riesgo y características clínicas y bioquímicas de las pacientes que pueden aumentar en cierto modo el estrés oxidativo, de esta manera realizar prevención en lo más posible.

Como respecto a la fisiopatología solo existen teorías, no se ha encontrado una causa específica de la preeclampsia solo que da la prevención; realizando un adecuado control prenatal en cada una de las pacientes embarazadas, dándole mayor importancia a aquellas con factores de riesgo para que se llegue a presentar la preeclampsia, disminuyendo de esta manera importantemente la incidencia de dicha patología.

## I. MARCO TEORICO

### I. 1. ESTADOS HIPERTENSIVOS DURANTE EL EMBARAZO

Los trastornos hipertensivos del embarazo son una de las complicaciones con mayor repercusión en la salud materna. Siendo de las primeras causas de mortalidad en la mujer embarazada tanto en países desarrollados como en desarrollo.<sup>(1)</sup>

#### I. 1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente se han registrado tasas mundiales de preeclampsia de 143,667 casos, muertes maternas mundiales de 20,000 pacientes y hasta 86,000 muertes perinatales al año.<sup>(2)</sup> Un 99% de las muertes maternas secundarias a preeclampsia ocurren en los países en desarrollo.

La preeclampsia complica entre el 2 al 8% de los embarazos. En países desarrollados la eclampsia es rara, afectando alrededor 1 de cada 2,000 partos, mientras en los países en vías de desarrollo esta cifra varía desde uno en 100 hasta uno en 1,700 casos.

En el 2005, la Secretaría de Salud de México, reportó una cifra de 1242 muertes maternas, registrándose aproximadamente entre 3 a 4 muertes al día,<sup>(3)</sup> siendo la patología hipertensiva durante el embarazo la primera causa de estas muertes, que representa casi el 34% del total de muertes maternas,<sup>(4,5)</sup> la incidencia reportada fue de 47.3 por cada 1,000 nacimientos, siendo así la primera causa de ingreso de pacientes embarazadas a las unidades de terapia intensiva.<sup>(5,6)</sup>

#### I. 1.2. CLASIFICACIÓN

- Hipertensión gestacional:

Elevación sostenida de la presión arterial después de las 20 semanas de gestación. Se define como la presión sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o diastólica  $\geq 90$  mmHg, por lo menos en dos registros con un mínimo de 6 horas entre uno y otro,<sup>(7,8,9)</sup> pero no más de 7 días<sup>(7,9)</sup>, en una mujer previamente normotensa, sin presentar proteinuria y con retorno

de la presión arterial a la normalidad antes de las semana 12 posparto<sup>(10)</sup>. En caso que persista puede clasificarse como hipertensión crónica.

- Preeclampsia

Síndrome multisistémico de severidad variable, específico del embarazo, caracterizada por vasoespasmo y activación de los sistemas de coagulación. Se presenta después de la 20 semana de gestación, durante el parto o en las primeras 6 semanas después de este. Con un cuadro clínico con TA mayor a 140/90 mmHg. Puede presentar además proteinuria, cefalea, acúfenos, fosfenos, edema, dolor abdominal y alteraciones de laboratorio. <sup>(8,9,10)</sup> En casos de embarazo múltiple, enfermedad trofoblástica gestacional o hidrops puede presentarse antes de las 20 semanas.<sup>(11)</sup>

- Eclampsia

Presencia de convulsiones que no pueden ser atribuidas a otras causas o estado de coma en pacientes con preeclampsia después de la semana 20 de gestación, parto o en las primeras 6 semanas después de este.

- Hipertensión crónica

Hipertensión arterial mayor o igual de 140/90 mmHg conocida antes de la gestación o diagnosticada antes de las 20 semanas; o bien puede ser la que persiste después de doce semanas posteriores al nacimiento.

- Preeclampsia agregada a la hipertensión crónica

Signos o síntomas de preeclampsia en pacientes con hipertensión crónica conocida. después de las 20 semanas de gestación o 12 semanas posteriores al nacimiento.

## I. 2. PREECLAMPSIA

Hoy en día la preeclampsia se define de acuerdo a la norma técnica para la prevención y manejo de la preeclampsia-eclampsia del IMSS como un padecimiento que se presenta desde la vigésima semana del embarazo en adelante, durante el parto y el puerperio, caracterizado por hipertensión arterial, proteinuria y edema.<sup>(11)</sup>

### I. 2.1. CLASIFICACIÓN

#### a) Preeclampsia leve<sup>(2, 7, 12)</sup>

Se hace su diagnóstico cuando después de la semana 20 de gestación, durante el parto o en las primeras seis semanas posparto en una mujer sin hipertensión arterial previa se presentan los siguientes criterios:

- Tensión sistólica igual o superior a 140 mmHg y/o diastólica mayor o igual a 90 mmHg, en dos ocasiones, tomada con 6 horas de diferencia o en su defecto incremento de 30mmHg la sistólica o 15mmHg la diastólica con respecto a los valores preconcepcionales.
- Proteinuria igual o mayor a 300 mg en una colección de orina de 24 hrs. En tiras reactivas se correlaciona con la presencia de 30mg/dL.

#### b) Preeclampsia severa<sup>(2, 7, 13)</sup>

Se establece el diagnóstico de preeclampsia severa cuando se presentan uno o más de los siguientes criterios después de la semana 20 de gestación, durante el parto o en las primeras seis semanas posparto.

- Presión sistólica como igual o superior de 160mmHg o presión diastólica mayor o igual a 110mmHg en dos determinaciones separadas al menos 6 horas con la paciente en reposo.
- Proteinuria igual o superior a 2 g en orina de 24 horas.
- Creatinina sérica  $\geq 1.2$  mg/ dl.
- Trombocitopenia con cuenta plaquetaria  $\leq 150\ 000$  cel/mm<sup>3</sup>

- Aumento de la Deshidrogenada Láctica (DHL)  $\geq 600$  UI
- Elevación al doble de la Alanino amino transferasa (ALT) y de la aspartato amino transferasa (AST).
- Alteraciones cerebrales o visuales persistentes.
- Edema agudo pulmonar
- Epigastralgia
- Restricción en el crecimiento intrauterino
- Oligohidramnios
- Oliguria  $\leq 500$  ml en 24 hrs
- Dolor en hipocondrio derecho

## I. 2.2. FISIOPATOLOGIA

El factor de inicio en la preeclampsia es la reducción de la perfusión uteroplacentaria, como resultado de la invasión anormal de las arteriolas espirales por el citotrofoblasto. El endotelio, está involucrado en la patogénesis de la preeclampsia. En esta, la resistencia decidua es más poderosa que la invasión trofoblástica, evitando que las células trofoblásticas endovasculares (CTEV) alcancen las arterias espirales. Estas células invasoras se diferencian anormalmente a sincitio, y pierden su poder de penetración. Un hallazgo relacionado es la mayor frecuencia de preeclampsia y retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) en nulíparas (75% de los casos); esto puede asociarse con el hecho de que las arterias colonizadas en un primer embarazo pueden ser invadidas más fácilmente en embarazos subsiguientes. El rol de las células asesinas naturales deciduales (NK) puede explicar por qué se facilita una invasión subsiguiente; se puede pensar en una memoria endometrial de los anticuerpos paternos.<sup>(14, 15)</sup>

Dentro de la fisiopatología de la preeclampsia actualmente se sugieren diferentes teorías que intenten explicar su inicio y los cambios producidos en ella, estas son:

## 1) Teoría de la placentación anormal.

En la actualidad existe suficiente evidencia acerca de que se establece una placentación anormal en las personas que sufren preeclampsia.<sup>(16)</sup>

La placenta se desarrolla a partir de células fetales que en conjunto se conocen como trofoblasto y éste se diferencia en dos tipos: citotrofoblasto y sinciotrofoblasto. Este último es el causante de la invasión de la decidua y en particular de las arterias espirales uterinas. Se han descrito dos oleadas de la invasión del trofoblasto una al inicio de la semana seis y hasta la semana 12 del embarazo y otra alrededor de las semanas 14 a 16. La invasión del trofoblasto hacia las arterias espirales incluye la sustitución de la pared vascular; la penetración del trofoblasto ocurre hasta la sustitución completa de la capa fibromuscular, que en condiciones normales pierde su innervación nerviosa gracias a ello. Durante el tercer trimestre tiene lugar la distensión de los vasos, que se encuentran tortuosos y dilatados, y se abren hacia el espacio intervilloso; de esa manera, se reconocen vasos con gran capacitancia y poca resistencia que pueden alcanzar hasta un diámetro mayor de cuatro a seis veces su diámetro inicial. En la preeclampsia, la invasión del trofoblasto y la remodelación vascular, sobre todo durante la segunda oleada, son deficientes y las arterias espirales sólo alcanzan 40% del diámetro observado en el embarazo normal, además de la inadecuada invasión del trofoblasto permite la conservación de las terminaciones nerviosas en las arteriolas. Las consecuencias fisiológicas de este proceso son el incremento de las resistencias vasculares uteroplacentarias, isquemia por una escasa perfusión y la generación de una gran cantidad de mediadores séricos que posibilitan el desarrollo de la preeclampsia.

La diferenciación del trofoblasto durante la invasión se acompaña de la expresión de diferentes clases de moléculas, entre ellas las citocinas, moléculas de adhesión celular, metaloproteinasas y el complejo principal de histocompatibilidad de clase Ib, HLA-G. Durante la diferenciación normal del trofoblasto invasivo, éste modifica sus moléculas de adhesión celular de un patrón característico de célula epitelial, es decir, con expresión de integrinas  $\alpha 6/34$ ,  $\alpha v/35$  y E-cadherina, a uno de célula endotelial con



expresión de  $\alpha 1/31$   $\alpha v/33$ , PECAM y VE-cadherina. A este proceso se lo denomina "pseudovasculogénesis". Diversos estudios han demostrado que en la preeclampsia este proceso no se lleva a cabo con normalidad. Los procesos que regulan la pseudovasculogénesis incluyen factores de transcripción, factores de crecimiento y citocinas.

El trofoblasto invasivo expresa VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor), PGF (Placental Growth Factor), VEGF-C y sus receptores. El VEGF promueve un estado angiogénico y produce vasodilatación porque incrementa la producción de óxido nítrico y prostaciclina; esta acción la realiza a través de dos receptores de alta afinidad por la cinasa de tirosina, el KDR y el fms-Like Tyrosine Kinase-1 (Flt-1) que se expresan en las células endoteliales. Un estímulo alternativo al Flt-1 da lugar a la producción de una proteína denominada s-Flt-1 (o sVEGFR-1) que se libera hacia la circulación materna. El sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase - 1) antagoniza los efectos del VEGF y el PGF y crea un estado antiangiogénico. La producción excesiva de s-Flt-1 por la placenta se encuentra significativamente aumentada en las pacientes con preeclampsia. La inhibición de los efectos del VEGF y PGF parece ser el origen de la hipertensión y la glomeruloendoteliosis con proteinuria en la preeclampsia. En diversos estudios las concentraciones de sFlt-1 se han correlacionado de modo positivo con el grado de intensidad de la preeclampsia.<sup>(17)</sup>

## 2) Teoría genética

Dentro de la teoría genética en la etiología de la preeclampsia se encuentran los niveles elevados de homocisteína. Estos niveles elevados son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad vascular periférica y coronaria. Los casos que se han descrito de hiperhomocisteinemia en el embarazo incluyen incremento de la incidencia de infartos placentarios, abortos espontáneos y preeclampsia. La enzima reductasa de 5,10-metiltetrahidrofolato (MTTHFR) da origen a la conversión de 5,10-metiltetrahidrofolato en 5-metiltetrahidrofolato, que se usa como donador del radical metilo por la enzima sintetasa de metionina en la conversión de homocisteína a metionina.

La mutación en el gen de la MTHFR más registrada es la que genera el cambio de una citosina por una timina en el nucleótido 677, denominada por esta razón C677T, y que ocasiona la sustitución de una alanina por valina en la enzima; esta mutación se vincula con incremento de los niveles séricos de homocisteína y riesgo prematuro de enfermedad cardiovascular. La homocisteína causa lesión vascular porque afecta al metabolismo del oxígeno, aumenta la producción de tromboxano e incrementa la unión de lipoproteínas a la fibrina y la agregación plaquetaria, además de que antagoniza la función del óxido nítrico, inhibe también a la proteína C y la trombomodulina y activa al factor XII de la coagulación. Estos mecanismos dan lugar a un estado protrombótico y procoagulante en sitios específicos vasculares.

Diversos estudios han informado incremento de la prevalencia de esta mutación en la MTHFR en individuos con preclampsia.

### 3) Teoría de la adaptación inmunológica anormal

Dentro de esta teoría, la activación de los leucocitos en la decidua generan diversos mediadores con actividad sistémica que pueden inducir activación y lesión endotelial. De los anteriores pueden mencionarse el TNF $\alpha$ , IL-1 e IL-2; la elevación de la IL-6 se ha vinculado con una reacción aguda proinflamatoria que incrementa los niveles séricos de ceruloplasmina, componentes del complemento, permeabilidad vascular, activación plaquetaria,  $\alpha$ 1-antitripsina y haptoglobina, y reduce las cifras plasmáticas de la albúmina y la transferrina. La presencia de niveles elevados de IL-2 se vincula con proliferación y activación de los leucocitos granulocitos grandes de la decidua y la conversión a linfocitos NK, además de existir una respuesta TH1. La activación y lesión endotelial producen moléculas de adhesión celular (VCAM, selectina E e ICAM-I), lo cual incrementa la adherencia y migración de células inflamatorias; estos leucocitos elaboran elastasa, que también promueve la destrucción del endotelio.

La activación de los leucocitos puede crear un mayor número de radicales libres y una reacción proinflamatoria que, como se ha explicado antes, parece superar las reservas antioxidantes sistémicas; tal desequilibrio oxidativo depende en apariencia del factor de necrosis tumoral.<sup>(16)</sup>

#### 4) Teoría del estrés oxidativo.

Existe evidencia de que la placenta pueda ser el origen de estrés oxidativo observado en la preeclampsia, con base en la existencia de una inadecuada placentación, concentraciones aumentadas del sFlt-1 e inhibidores de la sintetasa de óxido nítrico como el ADMA (Asymmetric Dimethylarginine). En la preeclampsia las arteriolas espirales mantienen su capa muscular y la respuesta del control autonómico y humoral.<sup>(18)</sup>

Por otro lado, la formación de trombos vellosos con disoluciones de éstos de forma alternante da lugar a fenómenos de isquemia/perfusión placentaria. Esta condición incrementa la actividad de la oxidasa de xantina que es abundante en las células del sincitiotrofoblasto, el citotrofoblasto y las células del estroma de las vellosidades coriales; esta enzima aumenta la producción de radicales libres de oxígeno y ácido úrico. Así mismo, la oxidasa de NADPH es una enzima generadora de grandes cantidades de superóxido en los neutrófilos, las células endoteliales y las células del trofoblasto. Los estímulos placentarios que inducen la producción de la oxidasa de NADPH incluyen la generación de angiotensina II placentaria, anticuerpos IgG con actividad estimulante hacia el receptor AT1 y el propio estrés oxidativo placentario.

### I. 3. ÓXIDO NÍTRICO

#### I. 3.1. ÓXIDO NÍTRICO

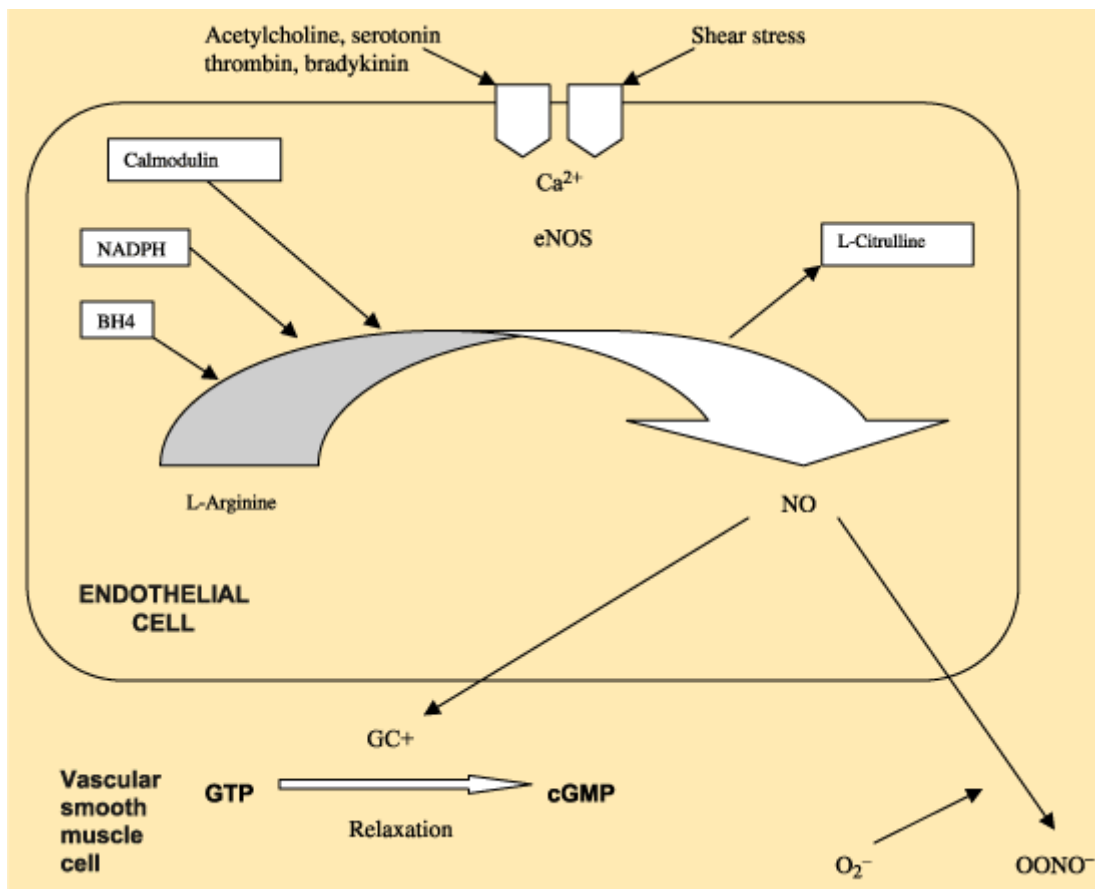
El óxido nítrico es un gas muy simple formado por un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, de bajo peso molecular el cual se conoce como un factor relajante derivado del Endotelio, el cual tiene como función la vasodilatación, inhibición de agregación plaquetaria, y remodelación vascular.<sup>(19)</sup>

Se forma a partir del aminoácido L-arginina interviniendo en la síntesis una familia de enzimas denominadas oxido nítrico sintetasas (eNOS), las cuales convierten la L-arginina ante la presencia de oxígeno en L-citrulina y NO.<sup>(20)</sup> La L-arginina extracelular

es transportada a través de las membranas plasmáticas, siendo la velocidad de transporte regulada por la actividad de las eNOS.<sup>(19)</sup>

Numerosos estudios indican que la producción de óxido nítrico (NO) está elevada normalmente en el embarazo.<sup>(21)</sup> El óxido nítrico, es el modulador endógeno de tono vascular mas potente de organismo producido en grandes cantidades durante el embarazo por la placenta, debido a que su principal acción es modular el flujo de sangre fetoplacentario y uteroplacentario, explicando así la aparición de la preeclampsia secundario a la disminución de las concentraciones de óxido nítrico.<sup>(21, 22)</sup>

FIGURA 2. PRODUCCIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO



#### I. 4. ESTRÉS OXIDATIVO Y PREECLAMPSIA

El estrés oxidativo es un desequilibrio bioquímico entre los radicales libres (especies reactivas) y los antioxidantes en favor de los primeros lo que propicia daño celular y tisular al organismo.<sup>(24)</sup>

El estrés oxidativo placentario puede ser la causa directa o indirecta del estrés oxidativo en la circulación materna. Los lípidos que sufren oxidación por el estrés oxidativo incluyen a los ácidos grasos, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad, si bien los niveles de colesterol y de otras lipoproteínas no se alteran. Los radicales libres de oxígeno participan en la fagocitosis, favorecen la síntesis de colágeno y prostaglandinas, activan y modifican a las enzimas de las membranas celulares y favorecen la quimiotaxis.<sup>(24)</sup>

Los radicales libres de oxígeno se generan en el medio intracelular y extracelular, las células que los producen incluyen células endoteliales, macrófagos, eosinófilos, neutrófilos y monocitos. Las enzimas generadoras de radicales libres son la oxidasa xantina, amonodioxigenasa de indol, dioxigenasa de triptofano, mieloperoxidasa, oxidasa de galactosa, ciclooxigenasa, lipooxigenasa, y oxidasa de NADPH.

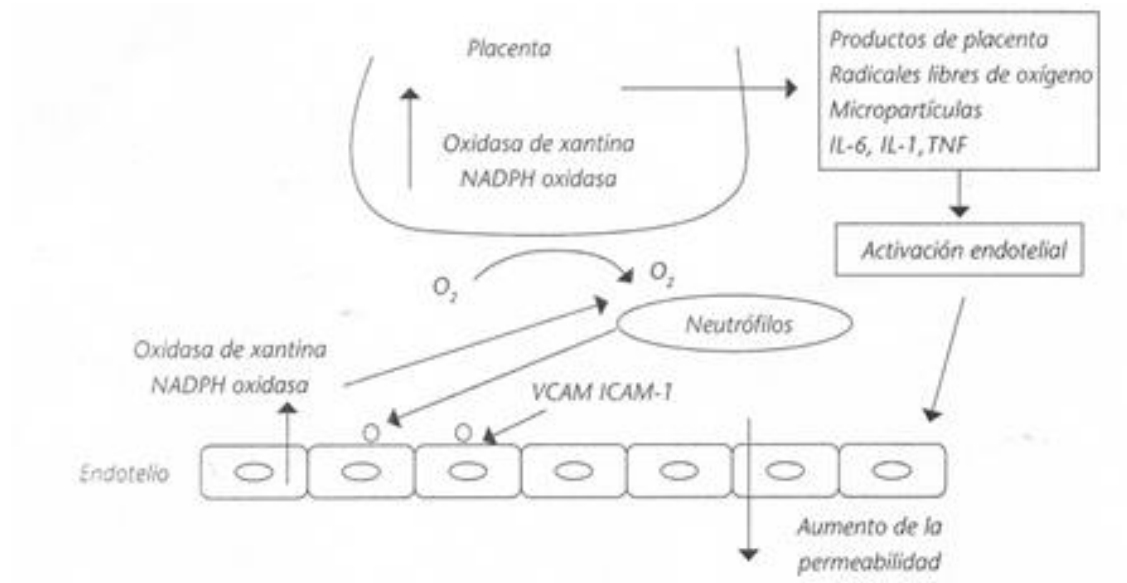
El daño celular que infligen las especies reactivas de oxígeno ocurre en diferentes macromoléculas; en los lípidos se produce un daño menor por peroxidación y se afecta en grado considerable los ácidos grasos poliinsaturados. Se sabe que un radical hiperperóxido extrae un átomo de hidrógeno del doble enlace de estos ácidos grasos vecinos y forma un hidroperóxido y un radical alquilo, el cual reacciona de nueva cuenta con el oxígeno para regenerar un radical lipídico hidroperóxido que inicia otra vez la reacción. Debido a que este tipo de ácido graso es esencial en las membranas celulares, el cambio de su estructura afecta de forma inicial su estabilidad y función hasta su destrucción.

La peroxidación de lípidos parece iniciar en la placenta inhibiendo la producción de prostaciclina y estimular la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>, alterar la permeabilidad capilar, generar un estado de trombogenicidad por la producción de tromboxano A<sub>2</sub> e

incrementar los niveles de trombina. Estos procesos dan lugar a los depósitos de fibrina en todos los tejidos corporales, en especial el subendotelial en hígado y riñón.<sup>(23, 24)</sup>

Por último, los estudios sugieren que el punto clave de la disfunción endotelial puede depender de los efectos del sFlt-1 en la placenta. Sin embargo, además de todos los mediadores que se liberan, el ácido úrico parece jugar un papel importante en la patogenia de esta enfermedad. En el embarazo normal, los niveles séricos de ácido úrico (AU) se mantienen entre 3 y 4 mg/ dl debido a la hemodilución fisiológica, el incremento del filtrado glomerular y la acción uricosúrica de los estrógenos. En la preeclampsia se observa una elevación anormal de los valores de ácido úrico, lo cual ocurre por una reducción de la excreción renal de urato secundaria a vasoconstricción de las arteriolas aferentes y la reducción del volumen plasmático, que ocasiona disminución del volumen plasmático renal. Otra fuente de ácido úrico procede de la isquemia placentaria. En condiciones de isquemia, el ATP y ADP se degradan a adenosina, y luego xantina, y el incremento de la actividad de la oxidasa de xantina los convierte en ácido úrico y oxidante (anión superóxido). En condiciones normales, la reducción del flujo sanguíneo renal estimula a la mácula densa para la producción de óxido nítrico (a través de la sintetasa de óxido nítrico) y prostaglandinas (por la ciclooxigenasa 2, COX-2) que estimula la hiperplasia yuxtaglomerular y la secreción de renina. En la preeclampsia, la mácula densa atenúa la liberación de óxido nítrico. La estimulación del ácido úrico de manera directa sobre la COX-2 precipita la liberación de renina. Además, el AU altera la función endotelial normal, se correlaciona inversamente con los niveles de óxido nítrico vascular e induce vasoconstricción en las venas umbilicales.<sup>(16)</sup> (Figura 3)

FIGURA 3. TEORÍA DE ESTRÉS OXIDATIVO PLACENTARIO Y DISFUNCIÓN DE ENDOTELIO VASCULAR MATERNO.



## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### II.1. Argumentación

Los trastornos hipertensivos son las complicaciones médicas más frecuentes de la gestación, con mayor repercusión en la salud materna. Se reporta una incidencia de preeclampsia de 6 a 8% a nivel mundial. En el 2005, la Secretaría de Salud de México, reportó una cifra de 1242 muertes maternas, registrándose aproximadamente entre 3 a 4 muertes al día, siendo la patología hipertensiva durante el embarazo la primera causa de estas muertes con un 34% del total de muertes maternas

En el periodo de enero a diciembre del 2008, en la delegación poniente del Instituto Mexicano del Seguro Social, se registraron 11 pacientes con preeclampsia leve, 255 pacientes con preeclampsia severa y 145 pacientes con preeclampsia sin clasificar, dando un total de 411 pacientes, con una mayor incidencia en el grupo de 20-29 años de edad. Lo anterior nos hace analizar, que es una de las complicaciones con mayor incidencia en nuestro país, motivo por el cual se presenta este estudio, para motivar estudios posteriores de esta patología, y así poder prevenir la alta morbilidad y mortalidad que afecta.

Existen varias teorías sobre la fisiopatogenia de la preeclampsia, como la teoría de la placentación anormal, la genética, la inmunológica, sin embargo la teoría más aceptada es la del estrés oxidativo, la cual consiste en la disminución de la producción de óxido nítrico, en la preeclampsia, provocando el incremento en la producción de radicales libres, por medio de la enzima lipooxigenasa, la cual incrementa la peroxidación lipídica de ácidos grasos, provocando un daño endotelial, siendo el resultado final la vasoconstricción de vasos y el inicio de la preeclampsia.

Por el cual se propone este protocolo para fundamentar la importancia que existe con el estrés oxidativo y lograr una disminución en la incidencia de preeclampsia, pudiendo evitar la mortalidad materna y perinatal. Motivo por el que nos hacemos la siguiente pregunta:



## II.2 Pregunta de investigación

Las pacientes con preeclampsia-eclampsia presentan disminución en mayor grado de estrés oxidativo a diferencia de las pacientes embarazadas normotensas, quienes presentan menor grado de estrés oxidativo?

## III. JUSTIFICACIÓN

### - Justificación social

La preeclampsia es un problema vigente en nuestros días, dado que no ha disminuido su incidencia y es una de las tres primeras causas de mortalidad materna en los países desarrollados y subdesarrollados, así como un gran factor de morbimortalidad perinatal.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de esta patología se incluyen nuliparidad, edad materna mayor a 35 años, obesidad, enfermedades maternas de fondo (hipertensión arterial crónica, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus, síndrome antifosfolípido principalmente) embarazo múltiple y enfermedad trofoblástica.

### - Justificación científica

La fisiopatología de la preeclampsia actualmente aún no es totalmente entendida, sin embargo se sabe que resulta de cambios desarrollados a nivel placentario con la subsecuente disfunción celular endotelial. Estudios indican una lesión en el endotelio vascular secundario a una disminución en la producción de óxido nítrico que se presenta en mujeres preeclámplicas a comparación con mujeres embarazadas normales.

Sin embargo la hipótesis de que en mujeres con preeclampsia puede haber un decremento de la función del óxido nítrico ha sido estudiado exhaustivamente.

La disminución en la síntesis o el aumento de la degradación del óxido nítrico crea un estado de óxido-reducción alterado, ocasionado por las alteraciones en el endotelio vascular que presenta una vasoconstricción importante, lo cual explica una de las teorías existentes sobre el desarrollo de la preeclampsia.

- Justificación académica

Por todo esto es importante seguir desarrollando trabajos de investigación encaminados a la búsqueda de los posibles factores involucrados en la fisiopatología y por lo tanto poder desarrollar nuevas opciones en el tratamiento de la preeclampsia.

#### IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO

“EXISTE DIFERENCIA EN EL NIVEL DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA- EN COMPARACIÓN CON LAS PACIENTES EMBARAZADAS NORMOTENSAS DERECHOHABIENTES AL HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 221”

##### IV.1 HIPÓTESIS DE NULIDAD

“El grado de estrés oxidativo en pacientes con preeclampsia-eclampsia es igual a la de las pacientes embarazadas normotensas derechohabientes al Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 221”

## V. OBJETIVOS

### V.1. Objetivo general:

Determinar si el grado de estrés oxidativo en pacientes con preeclampsia-eclampsia es diferente al de las pacientes embarazadas normotensas.

### V.2. Objetivos específicos

1. Interpretar los valores séricos de glutatión peroxidasa, reductasa y transferasa, superóxido dismutasa, actividad de la catalasa y grado de lipoperoxidación en pacientes embarazadas con preeclampsia.
2. Interpretar los valores séricos de glutatión peroxidasa, reductasa y transferasa superóxido dismutasa, actividad de la catalasa y grado de lipoperoxidación en pacientes embarazadas normotensas.
3. Identificar la correlación existente del grado de estrés oxidativo en pacientes con preeclampsia.
4. Identificar la correlación existente el grado de estrés oxidativo en pacientes embarazadas normotensas.

## VI. MÉTODO

### VI.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio transversal, comparativo y retrospectivo.

### VI.2 DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio que se realizará a mujeres con embarazo mayor de 36 semanas de gestación, ingresadas a la unidad de Tococirugía del Hospital de Ginecología y Obstetricia 221 del Instituto Mexicano del Seguro Social, con un total de 72 pacientes dentro del estudio.

## VI.3 VARIABLES

### VI.3.1 VARIABLES INDEPENDIENTES

- Glutación reductasa
- Glutación reducido
- Glutathion peroxidasa
- Glutación s-transferasa
- Superóxido dismutasa
- Catalasa
- Grado de lipoperoxidación

### VI.3.2 VARIABLE DEPENDIENTE

- Preeclampsia
- Eclampsia

### VI.3.3 VARIABLES CONTROL

- Factores sociodemográficos: lugar de residencia, (edad, escolaridad, estado civil, nivel socioeconómico), ejercicio, habitación, exposición a humos, hábitos (tabaquismo, alcoholismo, drogas).
- Factores nutricionales
- Antecedentes ginecoobstétricos (menarca, gesta, partos, cesáreas, abortos)
- Antecedente de patología agregada al embarazo.

#### VI.3.4 DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Indicador
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Años cumplidos	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
SEXO	Diferencia física de los órganos sexuales que distingue al individuo en masculino-femenino	Características fenotípicas	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
MENARCA	Primera menstruación, la edad habitual es de los 13 a los 16 años, dependiendo de factores genéticos y ambientales	Edad de la primera menstruación	Cuantitativa discreta	Edad de la primera menstruación
EDAD GESTACIONAL	Período de tiempo que transcurre entre la fecundación del óvulo por el espermatozoide y el momento del parto	Periodo desde la última menstruación hasta el nacimiento	Cuantitativa discreta	Semanas de gestación
PREECLAMPSIA	Se define como preeclampsia al síndrome de etiología desconocida caracterizado por hipertensión, proteinuria y edema que aparecen	Valores de TA	Cuantitativa Continua	mmHg

	posterior a la semana 20 de gestación			
ECLAMPSIA	Preeclampsia con convulsiones que no pueden ser atribuidas a otras causas	Valores de TA	Cuantitativa Continua	mmHg
PROTEINURIA	Presencia de proteínas en la orina	Proteínas en orina	Cuantitativa Continua	Mg/dl
EDEMA	Acumulación de líquido en el compartimento intersticial	Edema en miembro pélvicos	Cualitativa	Cruces más de 2
Determinación de glutatión reducido (GSH)	Determinación cuantitativa de niveles de glutatión reducido	Nivel sérico de glutatión reducido	Cuantitativa	mm de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /min/g tejido.
Determinación de glutatión reductasa	Determinación cuantitativa de niveles de glutatión reductasa	Nivel sérico de glutatión reductasa	Cuantitativa	mM de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /min/g tejido
Determinación de glutatión peroxidasa	Determinación cuantitativa de niveles de glutatión peroxidasa	Nivel sérico de glutatión peroxidasa	Cuantitativa	mM de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /min/g tejido.

Determinación de la glutatión S-transferasa	Determinación cuantitativa de niveles de glutatión S-transferasa	Nivel sérico de glutatión S-transferasa	Cuantitativa	mM de $H_2O_2$ /min/g tejido
Determinación de la actividad de la superóxido dismutasa	Determinación cuantitativa de niveles de superóxido dismutasa	Nivel sérico de superóxido dismutasa	Cuantitativa	mM de $H_2O_2$ /min/g tejido.
Determinación de la actividad de la catalasa	Determinación cuantitativa de catalasa	Determinación cuantitativa de la actividad de catalasa	Cuantitativa	mM de $H_2O_2$ /min/g tejido.
Determinación del grado de lipoperoxidación	Determinación cuantitativa del grado de lipoperoxidación	Determinación cuantitativa del grado de lipoperoxidación	Cuantitativa	mM de malondialdehído /mg proteínas/g tejido



#### VI.4 UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

El presente estudio se llevará a cabo en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No 221. Perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social, con pacientes que acuden al servicio de urgencias de esta institución.

##### VI.4.1 Criterios de inclusión para grupo de paciente normotensas

- a) Pacientes que ingresen a la Unidad tocoquirúrgica para tratamiento obstétrico.
- b) Pacientes con embarazo mayor de 36 semanas de gestación
- c) Pacientes con Tensión Arterial Normal
- d) Pacientes que acepten participar en el estudio
- e) Pacientes sin patología agregada al embarazo
- f) Pacientes sin medicación previa de antihipertensivos.

##### VI.4.2 Criterios de inclusión para grupo de paciente con preclampsia

- a) Pacientes que ingresen a la Unidad tocoquirúrgica para tratamiento obstétrico.
- b) Pacientes con embarazo mayor de 36 semanas de gestación
- c) Pacientes con diagnóstico de ingreso de Preeclampsia
- d) Pacientes que acepten participar en el estudio
- e) Pacientes sin medicación previa de antihipertensivos.

#### VI.4.3 Criterios de no inclusión para ambos grupos

- a) Pacientes con Diabetes o enfermedad crónica.
- b) Pacientes con embarazos múltiples

#### VI.4.4 Criterios de eliminación

- a) Pacientes con alteración renal.
- b) Defecto de la muestra como hemolización, y/o muestra insuficiente de las pacientes.

### VI.5 INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

Se confeccionara una tabla maestra para ordenar todos los datos obtenidos como el número de afiliación, edad, semanas de gestación, cifras de tensión arterial, proteínas en orina, así como valores determinados de enzimas antioxidantes: superoxido dismutasa, catalasa y grado de lipooxidación en ambos grupos.

#### VI.5.1 METODO DEL PROYECTO

Prevía autorización por el Comité Nacional de Investigación Científica y Bioética, se realizó la determinación del tamaño de muestra mediante la fórmula para diferencia de medias obteniendo una N 72 pacientes en total para el estudio, divididos en dos grupos, 29 pacientes con preeclampsia y 43 pacientes con embarazo normoevolutivo, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión previa autorización a través del consentimiento verbal informado (anexo 1). Se aplicará a cada participante un cuestionario realizado ex profeso para determinar los factores de riesgo así como los antecedentes de importancia para el desarrollo de la preeclampsia (anexo

2). Al ingreso a la unidad de Tococirugía, se investigará la fecha de última menstruación, edad gestacional, antecedentes de importancia durante el embarazo; a la exploración física se registrarán signos vitales, la tensión arterial se tomará en decúbito dorsal y de pie en ambos brazos, en caso de presentar cifras tensionales altas pasara a observación con indicación de monitoreo de TA por 6 horas para clasificar probable trastorno hipertensivo, se observará si la paciente presenta edema de miembros pélvicos, se les dará un frasco estéril para realizar un examen general de orina y ver los valores de proteína en ella, se les extraerá 5 ml de sangre extra de las muestras de rutina solicitadas por el médico tratante, se depositará en un tubo previamente rotulado, el cual se centrifugará a 2700g por 20 minutos para la obtención de plasma. Éste se distribuirá en 2 tubos eppendorf, los cuales se mantendrán congelados a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su utilización en la Unidad de Química analítica en la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México.

#### a) DETERMINACIÓN DE GLUTATIÓN REDUCIDO (GSH)

Se debe tomar 20  $\mu\text{l}$  de homogeneizado y adicionar búffer de fosfato de potasio 0.1 M a pH 8.0. Agregar 20  $\mu\text{l}$  del reactivo de Ellman (ácido 5,5'-ditiobis (2-nitrobenzoico) (DTBN) 0.1 mM, disuelto en búffer de fosfato de potasio 0.1 M a pH 8.0) y agitar en el vórtex. Esperar a que se desarrolle un cambio de color. Determinar la absorbancia de la muestra a 412 nm contra un blanco de reactivo (coeficiente de extinción molar del complejo formado por el GSH y el DTBN=  $.13.6 \times 10^3 \text{ cm}^{-1} \text{ IM}$ )

Nota: Con esta técnica, si el homogeneizado de tejido se realiza en ácido tricloroacético (TCA) al 5%, el cambio de color se lleva a cabo más rápidamente.

#### b) DETERMINACIÓN DE GLUTATIÓN REDUCTASA

En una celda de 1 ml, tomar 500  $\mu\text{l}$  de búffer de fosfato de potasio (0.2 M a pH 7.0 en EDTA 2 mM), 50  $\mu\text{l}$  de NADPH (2 mM en búffer Tris-HCl 10 mM a pH 7.0), 50  $\mu\text{l}$  de GSSG (20 mM en agua destilada) y completar a 1 ml con agua desionizada, manteniendo la temperatura a  $30^{\circ}\text{C}$ . La reacción es iniciada por la adición de la

muestra conteniendo la enzima a la mezcla anterior. Finalmente, se mide la reducción en la absorbancia del NADPH a 340 nm.

#### c) DETERMINACIÓN DE GLUTATIÓN PEROXIDASA

Tomar 0.1 mL de sobrenadante (fracción S9) en celda de cuarzo de 1.0 cm y agregar 1.0 mL de sol buffer (50 mM de fosfato de potasio pH 7.0; 3.5 mM de GSH, 1.0 mM de NaN<sub>3</sub>, 2 U de glutathion reductasa, y 0.12 mM NADPH / 1.0 ml, mezclar. Agregar 0.1 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y registrar la lectura inicial y a los 5 min. Calcular la actividad de la GPx por minuto medio del coeficiente de extinción molar del NADPH de 6.22 mM<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>.

#### d) DETERMINACIÓN DE LA GULTATIÓN S-TRANSFERASA

Adicionar a la celda 1mL de 0.1M PBS pH 6.5; 0.5 mL de 1mM glutathion reducido; 0.3mL de agua; 0.05mL de 1mM CDNB y 0.15mL de muestra. Leer a los 0 Y 5 min a 340nm.

#### e) DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA SUPERÓXIDO DISMUTASA

Se adicionan 20  $\mu$ L del homogenizado a la celda y se completa a 150  $\mu$ L con la solución amortiguadora de carbonatos (50 mM de carbonato de sodio y 0.1 mM EDTA) a pH 10.2. Se agregan 1000  $\mu$ L de adrenalina 30 mM, y se determina la absorbancia a 480 nm, a los 30 seg. y 5 mino Las lecturas de las muestras se extrapolan en la curva tipo que, se obtiene utilizando los datos de la siguiente tabla.

**Curva tipo para la determinación de la SOD.**

Unidades SOD	SOD ( $\mu$ l)*	Adrenalina ( $\mu$ l)**	Buffer de Carbonatos ( $\mu$ l)***
18.65	5	100	145
37.3	10	100	140
55.95	15	100	135
74.6	20	100	130
93.25	25	100	125

\*De una solución de 375 U SOD. \*\* De una solución de 30 mM adrenalina.  
 \*\*\*De una solución de 50 mM de NaCO<sub>3</sub>, 0.1 mM EDTA, pH 10.2.

#### f) DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA CATALASA

A 20  $\mu$ L del sobrenadante del homogenizado se le agrega 1 mL de la solución amortiguadora de aislamiento (0.3 M sicrosa, 1 mM EDTA, 5 mM HEPES y 5 M  $\text{KH}_2\text{P}_0_4$ ) y 0.2 mL de la solución de  $\text{H}_2\text{O}_2$  20  $\mu$ M. Posteriormente se determina la absorbencia a 240 nm, a 0 y 60 seg.

Los resultados se obtienen sustituyendo la absorbencia de ambos tiempos en la siguiente formula:

$$\text{Concentración de catalasa} = (\text{Ao}-\text{A}_{60})/\text{CEM}$$

#### g) DETERMINACIÓN DEL GRADO DE LIPOPEROXIDACIÓN

A 500  $\mu$ L del homogenizado (sin centrifugar) se le adiciona 1 mL de la solución reguladora tris-HCl 150 mM a pH 7.4. Se incuba a 37° C por 30 min. Después de la incubación se agregan 2 mL de la solución de ácido tiobarbitúrico al 0.375% (preparar al momento) en ácido tricloroacético al 15% y se incuba a 37°C por 45 min. Concluido el tiempo se centrifuga a 2500 rpm por 5 min y se determina la absorbencia a 535 nm. Los resultados se expresan en mM de malondialdehído /mg proteínas/g tejido usando el coeficiente de extinción molecular (CEM) el cual es de  $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ .

### VI.6 LÍMITE DE TIEMPO

El siguiente protocolo se llevó a cabo en el hospital de Ginecología y Obstetricia 221 IMSS, comprendido de diciembre de 2011 a julio de 2013.

## VI.7 LÍMITE DE ESPACIO

Unidad de análisis:

Mujeres con embarazo mayor de 36 semanas de gestación derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Ginecología-Obstetricia No. 221. A las cuales se les aplicará cuestionarios y se les tomarán muestras de sangre, una de ellas será procesada en el laboratorio del Hospital de Ginecología y Obstetricia y la otra muestra será procesada en el laboratorio de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México.

## VI.8 MANEJO ESTADÍSTICO

Se llevara a cabo por medio de estadística descriptiva con medidas de tendencia central de acuerdo a las variables de estudio, para las variables nominales se utilizaran porcentajes; para las variables ordinales se utilizaran mediana, cuantiles y percentiles; para las variables cuantitativas: promedio y desviación estándar.

La estadística inferencial se llevará a cabo mediante T de Student para determinar diferencias entre los grupos y se realizara una correlación de Pearson para determinar si existe correlación entre los niveles de estrés oxidativo.

## VII. IMPLICACIONES ÉTICAS

a) El proyecto será registrado y autorizado por el comité de Investigación de Instituto Mexicano del Seguro Social.

b) Todas las participantes firmarán una carta de consentimiento informado (Anexo 1) para participar en el estudio y permitir que la información registrada en los cuestionarios auto-aplicables (anexo 2), más la información adicional derivada de estudios de laboratorio y gabinete así como de algunas muestras biológicas, sea manejada por los investigadores responsables.

c) Para garantizar la confidencialidad de los participantes, a su ingreso se les proporcionará un número de folio que los identificará durante todo el estudio, anotando únicamente en una base de datos especial que manejarán únicamente los investigadores responsables del proyecto el nombre y dirección del participante para posibles aclaraciones.

Al momento de la invitación se les explicará, mediante un oficio firmado por el investigador responsable del proyecto el carácter voluntario de su participación.

## VIII. ORGANIZACIÓN

### VIII.1 TESISISTA:

M.P.S.S. María Antonia Bernal Ávila

### VIII.2 DIRECTOR DE TESIS:

M.C. Jesús Duarte Mote

### VIII.3 ASESORES DE TESIS

D. EN I. María del Socorro Romero Figueroa

## IX. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

Los gastos del estudio correrán por parte de la investigadora, quien aplicará el cuestionario a las pacientes con su previa autorización. Se necesitan de servicios especiales por parte de la facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México para el desarrollo del presente estudio.



## X. RESULTADOS

En el periodo comprendido de diciembre de 2011 – julio de 2013 se realizó el presente estudio a 72 pacientes derechohabientes al Hospital de Ginecología-Obstetricia 221 del IMSS, divididas en dos grupos 43 embarazadas normotensas y 29 embarazadas preeclámpicas; donde se analizaron variables para determinar la diferencia de nivel de estrés oxidativo en cada uno de los dos grupos de pacientes. La muestra de pacientes presentó un promedio de edad para los dos grupos de  $24.9 \pm 5.11$  años.

El primer grupo de pacientes embarazadas normotensas presento un promedio de peso de  $69.3 \pm 9.8$  kg; talla de  $1.55 \pm 50$ cm; presión arterial media de  $79.60 \pm 6.4$  mmHg. En los resultados de laboratorio el promedio de nivel de glucosa de  $83.31 \pm 17.4$  mg/dl; ácido úrico de  $5.11 \pm 1.22$  mg/dl; colesterol total de  $253.96 \pm 57.33$  mg/dl; triglicéridos de  $355.20 \pm 135.6$  mg/dl; enzimas hepáticas TGO  $24.31 \pm 8.11$  IU/L, TGP  $16.79 \pm 9.22$  IU/L; proteínas totales de  $6.39 \pm 0.6$  g/dL; albumina de  $2.92 \pm 0.30$  g/dL; hemoglobina de  $13.61 \pm 1.28$  g/dL; hematocrito de  $39.20 \pm 3.83\%$ ; plaquetas de  $198.640 \pm 53.09$ ; leucocitos de  $9.63 \pm 2.10 \times 10^3$ ; TP 13.47 seg. En el análisis de enzimas antioxidantes en la lipoperoxidación (LIPOX)  $3.803 \times 10^{-5} \pm 0.9382 \times 10^{-5}$  mM MDA /mg PT/ ml de muestra; superóxido dismutasa de  $0.513067 \pm 0.518948$  USOD/mg PT/ ml de muestra; catalasa (CPC) de  $0.006490 \pm 0.0253755$  mgpOX/mg PT/ ml de muestra.

El segundo grupo pacientes embarazadas con preeclampsia presentó un promedio de peso de  $73.6 \pm 9.6$  kg; talla de  $1.55 \pm 50$ cm; presión arterial media de  $101.03 \pm 9$ mmHg. En los resultados de laboratorio el promedio de nivel de glucosa de  $84.84 \pm 28.23$  md/dl; ácido úrico de  $5.48 \pm 1.10$ ; colesterol total de  $267.20 \pm 67$  mg/dl; triglicéridos de  $340 \pm 118.6$  mg/dl; enzimas hepáticas TGO  $40.46 \pm 8.15$  IU/L, TGP  $27.00 \pm 10.22$  IU/L; proteínas totales de  $5.89 \pm 0.80$  g/dL; albumina de  $2.92 \pm 0.30$  g/dL; hemoglobina de  $12.70 \pm 1.70$  g/dL; hematocrito de  $36.46 \pm 4.86\%$ ; plaquetas de  $194.29 \pm 84.17$ ; leucocitos de  $9.45 \pm 2.93 \times 10^3$ ; TP 15.75 seg. En el análisis de enzimas antioxidantes en la lipoperoxidación (LIPOX)  $3.812 \times 10^{-5} \pm 0.9765 \times 10^{-5}$  mM MDA /mg

PT/ ml de muestra; superoxido dismutasa de  $0.607843 \pm 0.903517$  USOD/mg PT/ ml de muestra; catalasa (CPC) de  $0.002911 \pm 0.001246$  mgpOX/mg PT/ ml de muestra.

Del total de las pacientes un 69.40% eran casadas, 19.44% unión libre y 9.72% madres solteras entre ambos grupos. Un promedio de edad gestacional de  $38.6 \pm 1.8$  semanas de gestación en ambos grupos. Del total de de las pacientes un 81.94% no realizan actividad física; un 95.83% no consume ninguna droga, niega tabaquismo y alcoholismo. Ninguna de las pacientes presento alguna enfermedad crónico-degenerativa concomitante, solo dos habían recibido transfusión sanguínea; en antecedentes familiares un 58.33% contaba con familiares con Diabetes Mellitus y un 47.22% con hipertensión arterial. Un 58.33% no acudía a consulta con médico familiar; y un 66.66% no uso método de planificación familiar. En promedio el inicio de vida sexual activa fue de 19.2 años en los dos grupos.

Para identificar la diferencia entre los grupos se realizó estadística inferencial por medio de T de student para variables cuantitativas, encontrando diferencia estadísticamente significativa en valores de enzimas hepáticas (TGO y TGP), proteínas totales, albumina, hematocrito y hemoglobina (ver tabla 1). En lo que respecta a la determinación de enzimas que valoraron el nivel de estrés oxidativo no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (ver tabla 3).

Tabla 1. Comparación de estudios de laboratorio en ambos grupos estudiados

VARIABLE	EMBARAZO NORMAL N = 43	EMBARAZO PREECLAMPSIA N = 29	P 0.05
TAM	79.6 ± 6.4	101.03 ± 9	0
GLUCOSA (mg/dl)	83.3 ± 17.4	84.8 ± 28.2	0.785
AC URICO (mg/dl)	5.1 ± 1.2	5.4 ± 1.1	0.225
COLEST TOTAL(mg/dl)	253.9 ± 57.3	267.2 ± 67	0.397
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	355.7 ± 135.6	340.1 ± 118.9	0.64
<u>TGO (UI/L)</u>	<u>24.31 ± 8.1</u>	<u>40.46 ± 8.6</u>	<u>0.007</u>
<u>TGP (UI/L)</u>	<u>16.7 ± 9.2</u>	<u>27 ± 8.9</u>	<u>0.024</u>
<u>PROT TOTALES (g/dL)</u>	<u>6.39 ± 0.6</u>	<u>5.89 ± 0.8</u>	<u>0.01</u>
<u>ALBUMINA (g/dL)</u>	<u>2.9 ± 0.3</u>	<u>2.6 ± 0.4</u>	<u>0.001</u>
<u>HCT (%)</u>	<u>39.2 ± 3.8</u>	<u>36.4 ± 4.8</u>	<u>0.015</u>
<u>HB (g/dL)</u>	<u>13.61 ± 1.28</u>	<u>12.70 ± 1.70</u>	<u>0.016</u>
PLAQUETAS	198.6 ± 53.0	194.2 ± 84.1	0.797
LEUCOSCITOS	9.6 ± 2.1	9.4 ± 2.4	0.755
TP	13.4 ± 14.7	15.7 ± 21.7	0.622
PROTEINURIA (+)	0.21 ± .55	0.38 ± .72	0.267

Fuente: Directa

Tabla 2. Relación de edad, peso, talla y SDG entre ambos grupos

<b>VARIABLE</b>	<b>EMBARAZO NORMAL  n= 43</b>	<b>EMBARAZO PREECLAMPISA  n= 29</b>	<b>P 0.05</b>
<b>EDAD (años)</b>	24.93 ± 5.4	24.97 ± 4.71	0.977
<b>PESO (kg)</b>	69.62 ± 9.8	73.61 ± 12.92	0.142
<b>TALLA (cm)</b>	1.54 ± .058	1.55 ± .064	0.540
<b>SDG (semanas)</b>	38.95 ± 1.80	38.17 ± 1.45	0.056

Fuente: Directa

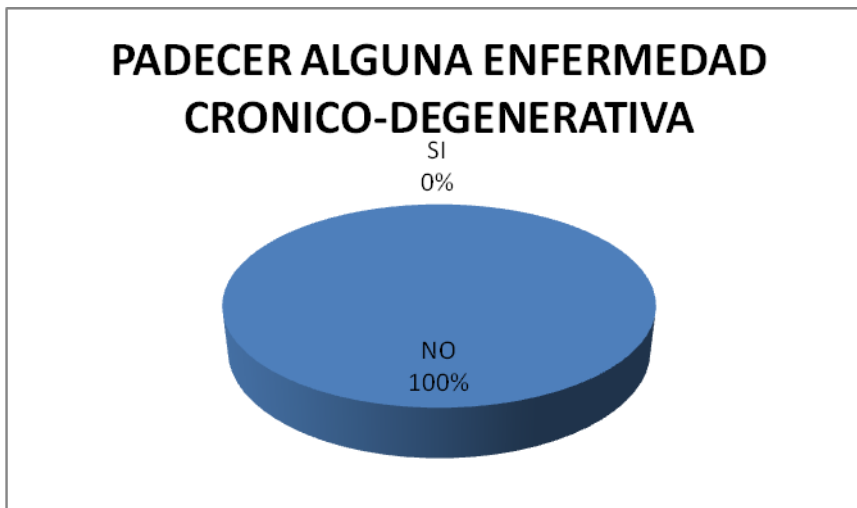
Tabla 3. Diferencia de cuantificación de agentes antioxidantes entre ambos grupos estudiados

<b>VARIABLE</b>	<b>EMBARAZO NORMAL  n= 43</b>	<b>EMBARAZO PREECLAMPISA  n= 29</b>	<b>P 0.05</b>
<b>LIPOXIGENACION</b>	3.803 ± 0.9382  x 10 <sup>-5</sup>	3.812 ± 0.9765  x 10 <sup>-5</sup>	0.974
<b>SUPEROXIDO DISMUTASA</b>	0.5130 ± 0.5189	0.6078 ± 0.9035	0.622
<b>CPC</b>	0.0029 ± 0.0253	0.0029 ± .0.0012	0.566

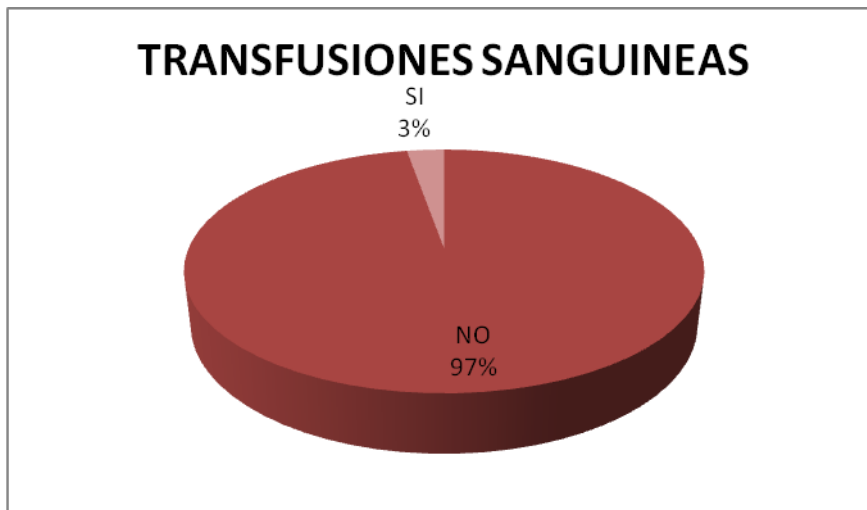
Fuente: Directa

En las siguientes graficas se muestran los porcentajes obtenidos en la aplicación de los cuestionarios a cada una de las pacientes estudiadas, en lo que respecta a antecedentes heredo-familiares, toxicomanías, control prenatal; siendo algunos factores de riesgo importantes en la progresión de la preeclampsia.

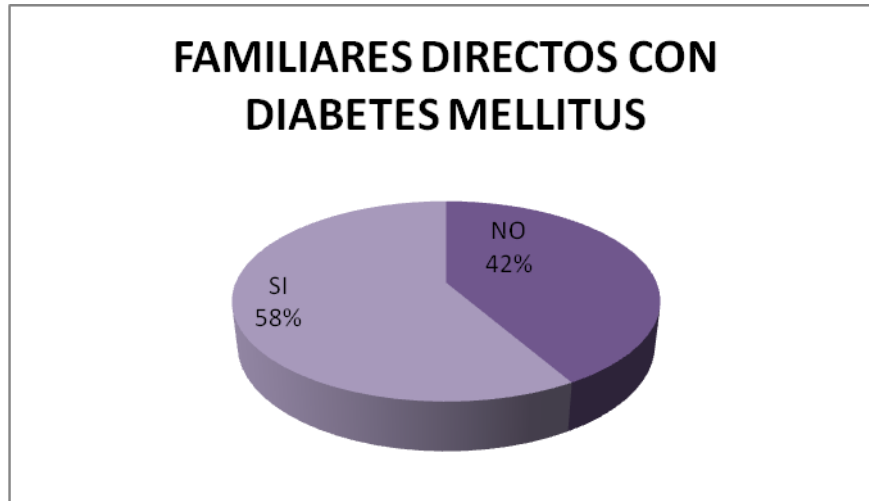
- ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS



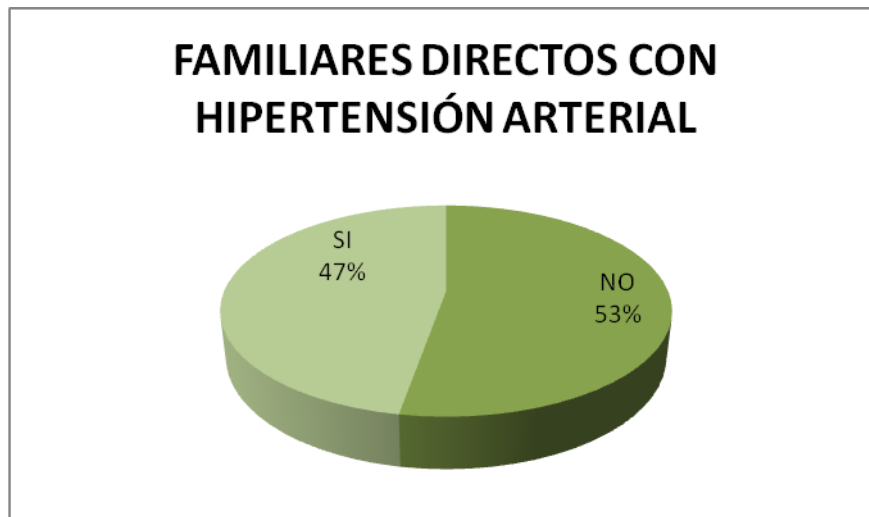
- TRANSFUSIONES



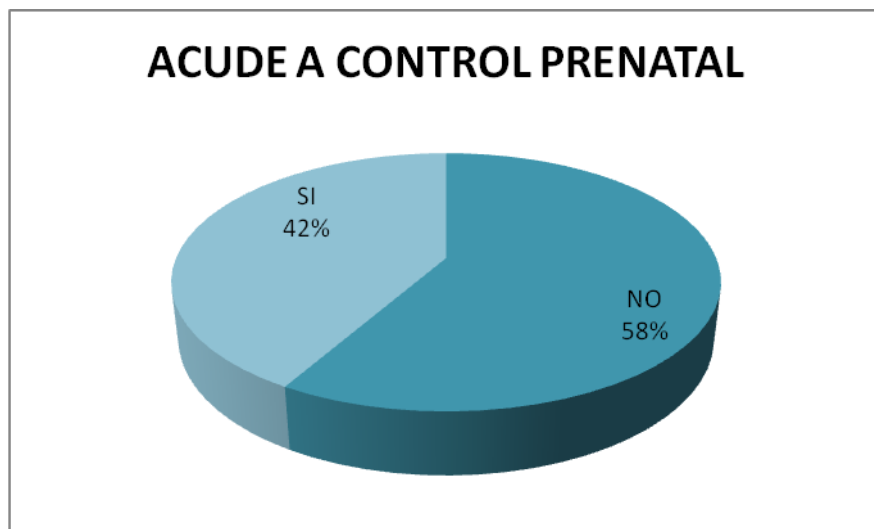
- DIABETES MELLITUS



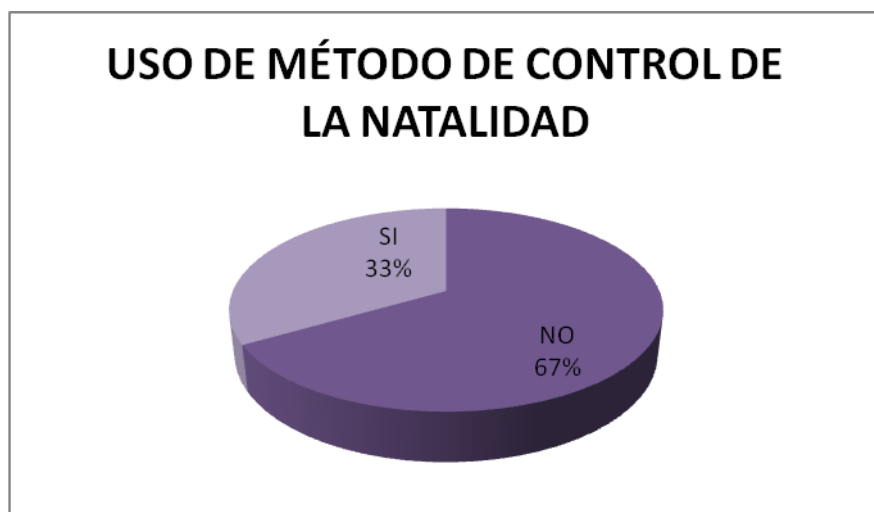
- HIPERTENSIÓN ARTERIAL



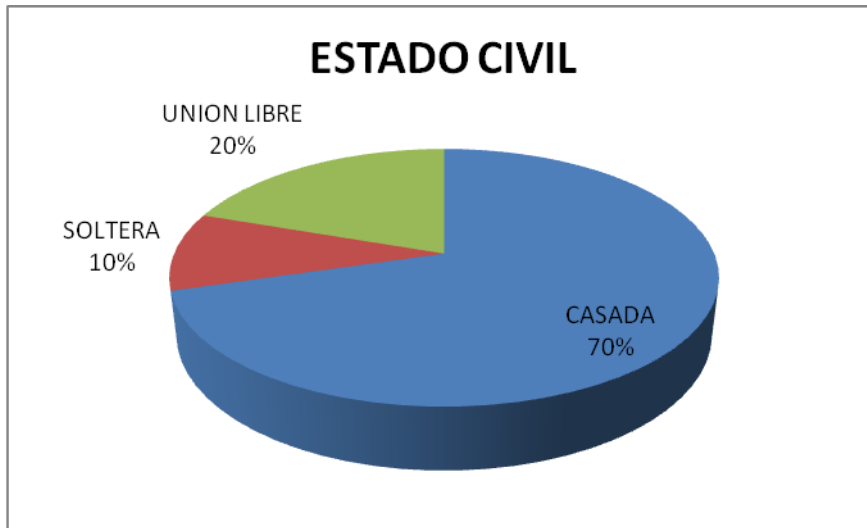
- CONSULTA PRENATAL



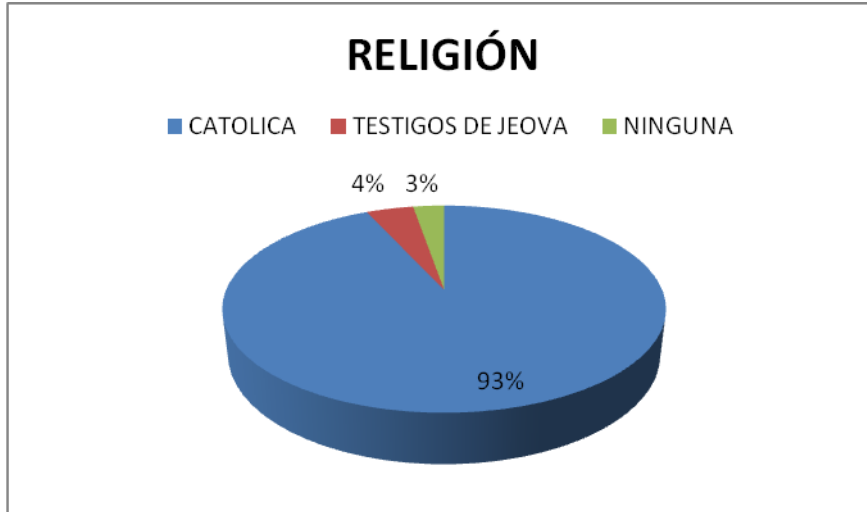
- CONTROL PRENATAL



- ESTADO CIVIL

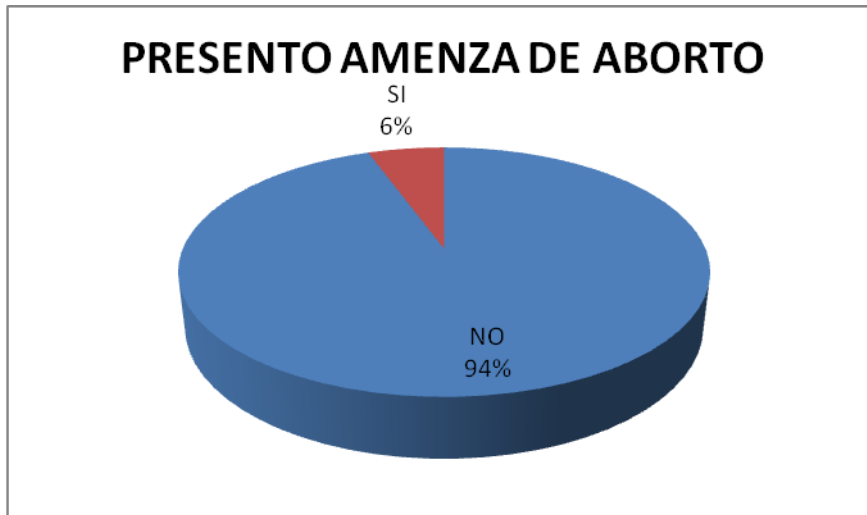


- RELIGION





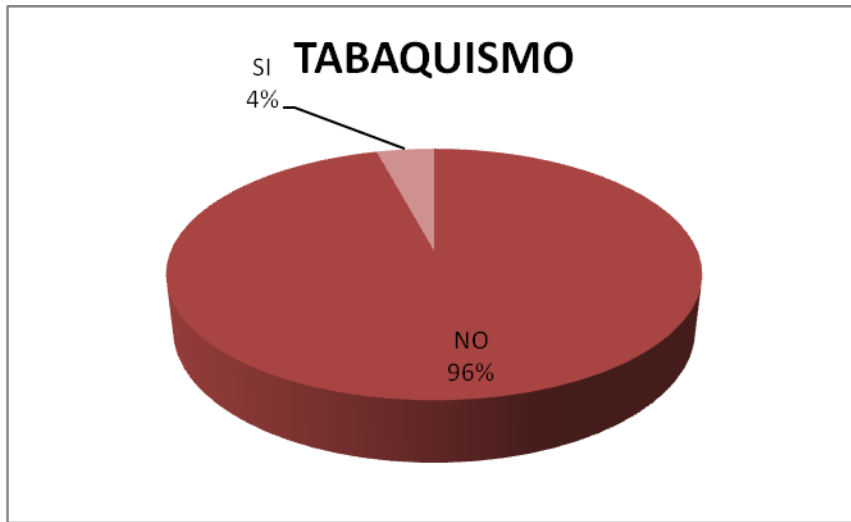
- PRESENTO AMENAZA DE ABORTO



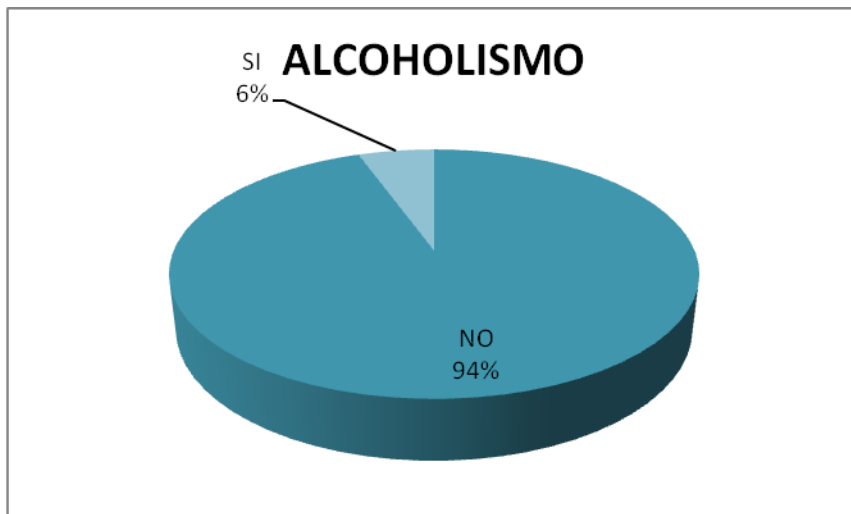
- REALIZA ACTIVIDAD FISICA



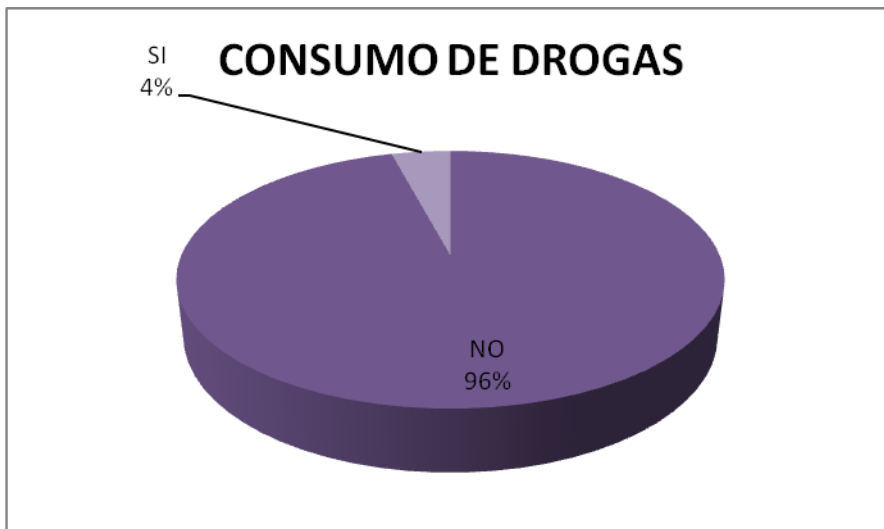
- TABAQUISMO



- ALCOHOLISMO



- DROGAS



## XI. DISCUSIÓN

Desde hace más de tres decenios se propuso el concepto de estrés oxidativo, y se estableció su relación directa con distintos síndromes y diversas enfermedades, entre las que destaca la disfunción endotelial, en cuya génesis se ha demostrado que influyen los radicales libres y el consumo elevado de proteínas de origen animal y grasas saturadas.<sup>(25)</sup>

El estrés oxidativo se ha relacionado con varias afecciones durante el embarazo (preeclampsia, abortos y rotura prematura de membranas), cuyo resultado es mayor sensibilidad del endotelio a la vasoconstricción y deterioro de la vasodilatación dependiente de éste. En la preeclampsia es importante evaluar los marcadores de estrés oxidativo.<sup>(25)</sup>

En el presente estudio se comparó un grupo control de pacientes embarazadas normotensas con un grupo de casos de pacientes embarazadas con preeclampsia, identificando variables en cada uno de los grupos, observando una edad promedio de 24 años en ambos grupos, de acuerdo a estatura y peso se observó un aumento considerable de masa corporal en las pacientes; en total se manejaron embarazos de término mayores de 38 semanas de gestación. En su totalidad se presentaron pacientes primigestas. Estos antecedentes son importantes para el estudio de la preeclampsia, siendo algunas de estas características factores predisponentes para que se llegue a presentar la preeclampsia.

Dato importante en analizar fue las cifras de tensión arterial las cuales tuvieron aumentos considerables en el grupo de casos, manteniéndose constantes ayudando así con el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

Bowen y su grupo realizaron, en África, un estudio en mujeres con preeclampsia y no encontraron diferencias en las concentraciones de malondialdehído en plasma ni en el tejido placentario, para determinar grado de lipoperoxidación. Otros investigadores reportan mayores concentraciones en mujeres con preeclampsia que en las pacientes control; sin embargo, mencionan que las concentraciones similares en suero, de

mujeres con preeclampsia y sanas, se relacionan con menor capacidad total de antioxidantes, lo que se interpreta, también, como estrés oxidativo. Además, se sugiere que la lipoperoxidación, en la patogénesis de la preeclampsia y eclampsia, se relaciona con la gravedad de la enfermedad.<sup>(25)</sup> Estos estudios apoyan los resultados obtenidos en esta investigación donde no hay diferencia entre los dos grupos de pacientes estudiadas, pero hay grado de lipoperoxidación en suero.

Martínez y Lozano proponen que la hiperlipidemia estimula la peroxidación lipídica, que a su vez resulta en estrés oxidativo, disfunción endotelial y, por último, preeclampsia <sup>(25)</sup>. En los estudios arrojados en nuestras pacientes se encontraron cifras elevadas de colesterol total y triglicéridos hecho que apoya el enunciado anterior, considerándose este hallazgo factor de mal pronóstico y riesgo para que se presente la preeclampsia, además a largo plazo está relacionado con enfermedades cardiovasculares.

Nuestros resultados están de acuerdo con los de Dirican et al., que evaluó el nivel de antioxidantes en la preeclampsia, y no encontró ninguna diferencia significativa en la actividad de SOD entre el grupo con la enfermedad y el grupo control <sup>(26)</sup>. La literatura sugiere que un aumento de la peroxidación lipídica es una respuesta natural del cuerpo de mujeres embarazadas con o sin preeclampsia en comparación con mujeres no embarazadas. Otros estudios sugieren que los altos niveles de la actividad de SOD en las mujeres embarazadas normales son indicativo de la capacidad del cuerpo para compensar el aumento del estado de daño causado por especies reactivas de oxígeno <sup>(26)</sup>.

Por otro lado, Llorba et al. y Sharma et al., encontraron que la actividad de SOD fue significativamente mayor en mujeres con preeclampsia, especialmente en aquellas con enfermedad más grave, en comparación con las que tienen embarazo normal<sup>(26)</sup>.

Llorba et al., consideran que el aumento de la actividad de la enzima es compensatoria y efecto de adaptación a los altos niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) <sup>(26)</sup>.

Se cree que la principal forma en que las células contrarrestan el daño del radical libre es por el aumento de la expresión de Cu / Zn - SOD. En la preeclampsia, este mecanismo podría proteger contra el proceso inicial de peroxidación<sup>(26)</sup>. Sin embargo, la capacidad antioxidante en pacientes con preeclampsia no llega a una magnitud suficiente para eliminar el estrés oxidativo.

El estudio encontró que había una actividad de la superóxido dismutasa en todas las mujeres embarazadas, lo que indica una fuerte defensa antioxidante durante el embarazo, que podría aumentar en estados hipertensivos si las características de la paciente lo permiten. Así como de la enzima catalasa y cierto grado de lipoperoxidación, que de acuerdo a la literatura indican que hay estrés oxidativo o alguna respuesta normal del organismo. Aquí lo importante de realizar estudios completos a cada una de las pacientes es para evaluar sus características y de acuerdo a cada una de ellas poder prevenir en lo posible la aparición de complicaciones.

## XII. SUGERENCIAS

Ya que no se conoce la causa específica de la preeclampsia y de acuerdo a los resultados que se obtuvieron lo más importante es la prevención, hacer conciencia en las mujeres embarazadas lo esencial que es el adecuado control prenatal, control de peso, monitoreo de estudios de laboratorio; haciendo énfasis en pacientes con factores de riesgo.

Crear conciencia en pacientes con antecedentes de preeclampsia en anteriores embarazos, en familiares directos, o con características que de acuerdo a estudios aumenten el riesgo de presentar preeclampsia.

Acudir a todas las consultas establecidas y educar tanto a la paciente como a pareja o familiares a identificar los signos de alarma en cada una de las etapas del embarazo y hacer ejercicios para orientarlos en lo que se debe de hacer y adonde deben acudir en caso de emergencia, haciendo énfasis en que no deben esperar; evitando de esta manera complicaciones fatales.

Además de una apropiada vigilancia nutricional aumentando la ingesta de alimentos antioxidantes que ayudan al aumento de antioxidantes endógenos, ayudando con esto al equilibrar el nivel de estrés oxidativo.

De igual manera seguir realizando estudios que encaminen a encontrar cual es la fisiopatología causante de preeclampsia y con esto dar un tratamiento más específico a cada una de las pacientes; y lo más importante realizar prevención disminuyendo importantemente los índices de morbilidad y mortalidad materna y perinatal.

### XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Cabero Roura. Tratado de Ginecología y Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Tomo I. España. Panamericana. 2003. pag 619-639.
2. Sánchez A., Bello M., Somoza M., Enfermedad hipertensiva del embarazo. Rev Cub Med Int Emerg 2004;3 (1) 62-96.
3. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. Hypertension 2003; 41: 437-445.
4. Haddad T. Update on preeclampsia. Intrer Anesth Clin 2002; 40 (4): 115-35.
5. Prevención, Diagnóstico y manejo de la preeclampsia/Eclampsia. Lineamiento técnico. Secretaria de Salud. 4ta. Ed. 2007.;15-20
6. Estrada-Altamirano A, Hernández-Pacheco JA, Cisneros-castolo M y García-Benitez CQ. Experiencia de la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos del Instituto Nacional de Perinatología, 1993-1998. Perinatol Reprod Hum 2002; 16(2): 88-95.
7. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol. 2003 Jul;102(1):181-92.
8. Magee, L.A. Treatment of hipertensión in pregnancy. Can J Clin Pharmacol. Vol 11 (2) Sep 2004 199.201.
9. Sibai BM, Diagnosis, prevention, and management of preeclampsia. Obstet Gynecol 2003; 102: 181-92.
10. Lia V., Ruda H., Vázquez M. Trastornos hipertensivos del embarazo. Revista del conarec, año 17, no. 65, 2001: 296-306.
11. Lineamiento técnico para la Prevención, Diagnóstico y Manejo de la Preeclampsia Eclampsia. IMSS. 2000. pag. 13-45.



12. American Collage of Obstetricians and Gynecologist. ACOG. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Practice Bulletin Number 33, January 2002.
13. Hauth JC, Cunningham FG. Preeclampsia-Eclampsia en Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG. Hypertensive Disorders in Pregnancy, 2ª edición. Appleton & Lange, 1999; III: 169-200.
14. Villanueva Egan LA, Collado Peña S. Conceptos actuales sobre preeclampsia-eclampsia. Rev Fac Med UNAM. Vol 50. No 2. marzo-abril 2007. 57-61
15. Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Estados Hipertensivos del Embarazo. Revision de literatura. Obstetricia Libro 4. 2002: 7-33.
16. Duarte Mote J, Díaz Meza S, Rubio Gutiérrez J, at al. preeclampsia y disfunción endothelial. Bases fisiopatologicas. Med Int. Mex 2006;22:220-30.
17. Hernández Pacheco JA, Estrada Altamirano A. medicina critica y terapia intensiva en obstetricia. 1ª edición. Ed Intersistemas. Mexico 2007.p. 217-57.
18. Y, J Kim, H. S. Park, H. Y. Lee, E. H. Ha, et al. Reduced L-arginine Level and Decreased Placental. eNOS Activity in Preeclampsia. Placenta (2006), 27, 438-
19. López P., Serrano N., Casas P., Villa J., Vía L-arginina-óxido nítrico y la cátedra Lope Carvajal-Peralta: Dos modelos novedosos e integradores. MedUnab, vol 2. No.5 Agosto 1999:79-84.
20. Böger H.R, Bode-Böger S. The Clinical Pharmacology of L-Arginine. Rev. Pharmacology Toxicology. 2001,41-79-99.
21. Tousoulis D, Et. al. L-Arginine in cardiovascular disease: dream or reality? Vascular Medicine. 2002,7:203-211.
22. Ayuk Y.T.P, Et. al. L-Arginine transport by the microvillous plasma membrane of the syncytiotrofoblast from human placenta in relation to nitric oxide production: Effects

of gestación, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002;87(2):747-751.

23. Dechend rc, Viedt C, Muller DN, Ugele B, Brandes RP, Wallukat G, et al. AT1 receptor agnistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. Circulation 2003;107: 1632-1639.
24. Hernández Pacheco JA, Estrada Altamirano A. medicina critica y terapia intensiva en obstetricia. 1ª edición. Ed Intersistemas. Mexico 2007.p. 217-57.
25. Juan Carlos Medrano Rodríguez,\* Patricia Yahuaca Mendoza,\*\* Manuel Presno Bernal,\*\*José Luis Alvarado Acosta\*\*. Grado de estrés oxidativo y cambios histológicos placentarios durante la preeclampsia. Ginecol Obstet Mex 2008;76(6):319-26
26. José Araújo Brito<sup>1</sup>, Dilina do Nascimento Marreiro<sup>2</sup>, José Machado Moita Neto<sup>3</sup>, Danilla Michelle Costa e Silva<sup>4</sup>, Kaluce Gonçalves de Sousa Almondes<sup>5</sup>, João de Deus Valadares Neto<sup>6</sup>and Nadir do Nascimento Nogueira<sup>2</sup> Enzyme activity of superoxide dismutase and zincemia in women with preeclampsia. Nutr Hosp. 2013;28(2):486-490

#### XIV. ANEXOS

##### XIV.1. ANEXO 1



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**DELEGACIÓN ESTADO DE MÉXICO PONIENTE**  
**Coordinación de Investigación en Salud**

**CONSENTIMIENTO VERBAL PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO:**

“Diferencia del nivel de estrés oxidativo en pacientes embarazadas con preeclampsia y pacientes embarazadas normotensas derechohabientes al hospital de ginecología y obstetricia no 221 IMSS, de diciembre de 2011 – julio de 2013”

Buenos días Señora, soy la Dra. María Antonia Bernal Ávila, médico pasante de la coordinación de Investigación médica; se le invita a participar en un estudio que se está realizando sobre Preeclampsia, una enfermedad que se presenta únicamente en mujeres embarazadas, que consiste en el aumento de la presión arterial y que es detectable durante las evaluaciones prenatales que se llevan a cabo dentro del IMSS.

Sobre esta enfermedad, a nivel mundial todavía no se tiene una conclusión sobre el origen, por lo cual nosotros estamos estudiando si existe una relación de la diferencia de nivel de estrés oxidativo en pacientes con embarazo normal y pacientes embarazadas con preeclampsia.

Si usted acepta, en estos momentos se le aplicará un cuestionario sobre sus hábitos alimenticios y otro sobre los factores de riesgo, datos que también se encuentran en su historia clínica. Se le tomará una muestra extra de aproximadamente 5ml de sangre junto con la toma de muestras habituales, indicados por su médico tratante, con esta muestra se hará la medición de este aminoácido y otros componentes enzimáticos para este estudio. Usted ingresará al grupo de pacientes con embarazo *normal/preeclampsia*.

Los datos obtenidos con estos cuestionarios se manejarán de forma confidencial y únicamente los investigadores tendremos acceso a esta información. Los resultados tendrán una finalidad estadística sin que repercuta en su salud, por lo cual no es necesario que se le informe de los resultados de laboratorio, sin embargo el conocimiento surgido de este trabajo ayudará en un futuro a una mejor atención de las pacientes con preeclampsia. Si tiene alguna duda por favor hágamela saber. Muchas gracias.



TOMA BEBIDAS ALCOHOLICAS:

NO	SI
----	----

1-3 COPAS X MES

☐

1-3 COPAS X SEMANA

☐

1-3 COPAS X DIA

☐

>3 COPAS X DIA

☐

DROGAS:

1 VEZ X MES

☐

1 VEZ X  
SEMANA

☐

1 VEZ X DIA

☐

NO	SI
----	----

>1 VEZ X DIA

☐

ALERGIAS:

NO
----

SI
----

ESPECIFIQUE:

\_\_\_\_\_

**¡Error! Vínculo no válido.**

EMBARAZO ACTUAL:

FECHA DE ULTIMA MENSTRUACIÓN

--	--	--

SEMANAS DE  
GESTACIÓN:

\_\_\_\_\_

HOSPITALIZACIÓN PREVIA:

SI
----

NO
----

CUANDO:

\_\_\_\_\_

DX DE INGRESO:

\_\_\_\_\_

AMENAZA DE  
ABORTO:

SI
----

NO
----

CUANDO:

\_\_\_\_\_

AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO:

SI
----

NO
----

CUANDO:

\_\_\_\_\_

MOTIVO

\_\_\_\_\_

TRATAMIENTO:

\_\_\_\_\_

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA

--	--	--

TRATAMIENTO

\_\_\_\_\_

